

Titre	<p align="center">PRODIGE 38 – FFCD 1407 - AMEBICA</p> <p align="center">ETUDE DE PHASE II/III RANDOMISEE, EVALUANT LA TOLERANCE ET L'EFFICACITE DU FOLFIRINOX MODIFIE VERSUS LE GEMCIS DANS LES TUMEURS DES VOIES BILIAIRES LOCALEMENT EVOLUEES, NON RESECABLES ET/OU METASTATIQUES</p>
Promoteur	CHU Saint-Etienne
Schéma de l'étude	Phase II-III randomisée multicentrique
Objectifs	<p>Objectif principal L'objectif principal de notre étude de phase II-III, sera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la phase II, d'évaluer le taux de patients vivants sans progression radiologique à 6 mois (évaluée selon les critères RECIST 1.1) - pour la phase III, d'évaluer et de comparer la survie globale dans les bras FOLFIRINOXm et GEMCIS <p>Objectifs secondaires Les objectifs secondaires de l'étude de phase II seront:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La survie globale • La meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 • Les toxicités (NCI-CTC version 4.0) • Les complications biliaires (angiocholite, obstruction des voies biliaires principale ou obstruction du stent biliaire) <p>Les objectifs secondaires de l'étude de phase III seront:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La survie sans progression • La meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 • Les toxicités (NCI-CTC version 4.0) • Les complications biliaires (angiocholite, obstruction des voies biliaires principale ou obstruction du stent biliaire) • La qualité de vie (QLQ-C30)
Population	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - OMS 0 ou 1 - Age \geq 18 ans - Tumeur des voies biliaires intra-hépatiques (et / ou hile), extra-hépatiques ou de la vésicule biliaire - Métastases viscérales mesurables (au moins une lésion $>$ 10mm) et / ou tumeur primitive non résecable mesurable - Maladie prouvée par histopathologie ou cytologique (sur métastase ou la tumeur primitive) - Si aucune métastase viscérale, la non-résécabilité devrait être confirmée par un chirurgien hépato-biliaire à une réunion multidisciplinaire (RCP) - Bilirubine $<$ 1,3 N (après un drainage biliaire optimal endoscopique ou trans-hépatique, si nécessaire) - Créatininémie $<$ 130 μmol / L, clairance de la créatinine $>$ 60 mL / min - PNN \geq 1500 / mm³ et plaquettes \geq 75 000 / mm³ - Taux de prothrombine $>$ 70% - Patient affilié au régime de sécurité social - Consentement(s) éclairé(s) signé(s) <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métastases et tumeur primitive non mesurables - Carcinome ampullaire ou un cancer du pancréas avec infiltration des voies biliaires - Arrêt de la chimiothérapie adjuvante ou de la radio-chimiothérapie adjuvante il y a moins de 4 mois

	<ul style="list-style-type: none"> - Autre tumeur maligne sauf carcinome basal in situ ou carcinome du col utérin traité à visée curative ou autre tumeur maligne traitée et considérée guérie depuis au moins 5 ans - Facteurs de co-morbidité majeurs (angor instable, insuffisance cardiaque de moins de 6 mois, insuffisance cardiaque selon NYHA \geq 2, hypertension artérielle non contrôlée) - Femme enceinte ou allaitante ou patient des deux sexes en âge de procréer et n'utilisant pas une méthode de contraception adéquate - Obstruction biliaire non contrôlée avec bilirubine $>$ 1,3 N, malgré un drainage biliaire optimal - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
Randomisation	<p>La randomisation (ratio 1: 1) sera stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le centre - le stade de la tumeur : localement avancé vs métastatique - la localisation : vésicule biliaire vs voies biliaires intra-hépatiques (et/ou hile) vs voies biliaires extra-hépatique - le traitement antérieur : chirurgie seule vs chirurgie + chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante vs aucun
Traitement	<p>Cette étude de phase II/III randomisée évalue deux schémas de chimiothérapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A: GEMCIS: Au J1 et 8 de chaque cycle (tous les 21 jours pendant 6 mois) - Cisplatine 25 mg / m² en 1 heure à J1 et J8 suivi de la gemcitabine 1000 mg / m² en 30 minutes à J1 et J8. - Bras B: FOLFIRINOX modifié = FOLFIRINOXm (sans 5FU bolus au jour 1): Au J1 de chaque cycle (tous les 15 jours pendant 6 mois) : - Oxaliplatine: dose de 85 mg / m² (IV / 120 minutes) - Irinotécan: dose de 180 mg / m² (IV / 90 minutes) - Acide folinique : dose de 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) (IV / 2h), à passer en Y en même temps que l'irinotécan - 5-FU: dose de 2400 mg / m² (IV pendant 46 heures)
Nombre de patients	<p>Les hypothèses pour la phase II sont:</p> <p>H0: Un taux de patients vivants et sans progression à 6 mois de 59% est inintéressant</p> <p>H1: Un taux de patients vivants et sans progression à 6 mois de plus de 59% est acceptable. Un taux de 73% est attendu.</p> <p>En utilisant la méthode binomiale exacte (1 seule étape), avec un risque alpha de 5% (unilatéral), et une puissance de 85%, il est nécessaire d'inclure 89 patients par bras.</p> <p>Avec un taux de 5% de perdus de vue ou de patients non évaluables, 94 patients par bras seront inclus (188 patients au total) pour la phase II.</p> <p>Dans cette étude, le bras A (GEMCIS) est le bras de référence. Les résultats et les règles de décision pour poursuivre ou non en phase III ne sont applicables que dans le bras FOLFIRINOXm :</p> <p>A la fin du recrutement de la phase II, sur les 89 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si 60 patients ou moins sont vivants et sans progression à 6 mois, le FOLFIRINOXm sera déclaré inefficace et il n'y aura pas de phase III. - Si plus de 60 patients sont vivants et sans progression à 6 mois, le FOLFIRINOXm sera déclaré intéressant pour passer en phase III.

	<p>Un comité indépendant de sécurité sera constitué et se réunira régulièrement pour regarder les données de tolérance. Il donnera les recommandations sur la poursuite ou non de l'étude et, en cas de problème, le comité pourra décider d'arrêter l'étude.</p> <p>Si l'étude se poursuit en phase III, les patients inclus de la phase II seront inclus en phase III.</p> <p>Les hypothèses pour la phase III sont: H0 : Les médianes de survie globale ne sont pas différentes entre les 2 bras H1 : Une amélioration de 4 mois de la médiane de survie globale est espérée (HR=0.73, passage de 11 mois dans le bras GEMCIS à 15 mois dans le bras FOLFIRINOXm)</p> <p>En utilisant un design fixe selon la méthode de Schoenfeld et en considérant un risque alpha unilatéral de 5% et une puissance de 80%, 258 évènements (décès) sont nécessaires pour démontrer cette différence.</p> <p>Le taux de recrutement étant estimé entre 6 et 10 patients par mois, nous prenons l'hypothèse la plus « optimiste » (période de recrutement la plus courte, soit 10 patients par mois) pour assurer le nombre suffisant de patients.</p> <p>En tenant compte d'une durée de suivi pour chaque patient de 24 mois, d'un taux de recrutement de 10 patients par mois et d'un pourcentage de perdus de vue de 5%, 316 patients devront être randomisés.</p> <p>Les patients randomisés en phase II seront inclus en phase III, il y aura donc 128 patients supplémentaires (316 – les 188 de la phase II) à randomiser pour la phase III.</p> <p>En raison de l'incertitude quant aux hypothèses de la phase III, le nombre d'évènements et donc le nombre de patients nécessaires pourra être recalculé en fonction du taux de patients vivants dans les 2 bras à la fin de la phase II. L'actualisation du calcul du nombre de sujets nécessaires sera réalisée par une méthode adaptative (Wassmer, 2006), les résultats finaux seront obtenus en combinant les résultats de la première analyse par la méthode inverse normale.</p>
Etudes ancillaires	<p>La recherche translationnelle biologique permettra de déterminer des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement dans le cancer des voies biliaires. Cette recherche sera menée sur les plasmas et prélèvements tumoraux prélevés.</p>
Durée estimée de l'étude	<p>Début des inclusions : Q4 2015 La durée de recrutement estimée pour la phase II: 18 mois Fin des inclusions de la phase II : Q2 2017 Analyse des résultats de phase II : Q2 2018 Début des inclusions phase III : Q2 2018 La durée de recrutement estimée pour la phase III: 13 mois Fin des inclusions de la phase III : Q3 2019 La durée minimale de suivi de chaque patient: 24 mois Fin du suivi des patients : Q3 2021</p>